

明 細 書

アミノピロリジン誘導体の製造方法および中間体化合物

5 技術分野

本発明は、アミノピロリジン誘導体の製造法に関する。さらに詳しくは、単球、リンパ球などの血液白血球成分の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている疾患に対する治療薬および／または予防薬として効果が期待できるケモカイン受容体拮抗剤の製造法に関する。

- 10 また、本発明にはかかるアミノピロリジン誘導体の合成に有用な製造中間体であるアントラニル酸アミド誘導体およびその製造法に関する。

背景技術

- MI P-1 α や MCP-1 などのケモカインは、白血球の遊走惹起作用および活性化作用などを有する蛋白性因子であり、その作用は白血球上のケモカイン受容体を介して発現することが知られている（アレルギー・免疫、1999、第6巻、11号）。したがって、ケモカインの標的細胞への作用を阻害し得るケモカイン受容体拮抗剤は、白血球の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じていると考えられている動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、
- 20 膵臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うっ血性心不全、ウィルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎などの疾患のいずれかまたは複数に対する治療薬および／または予防薬として期待できる（Schwarz, M.K. ら、Exp. Opin. Ther. Patents, 1999、9、1471）。これらの知見に基づきケモカイン受容体拮抗剤の開発を目的とした研究が進められ、優れたケモカイン受容体拮抗作用を有する環状アミン誘導体が見出された（国際公開99/25686号パンフレット）。
- 25

- こうしたケモカイン受容体拮抗作用を有するアミノピロリジン誘導体を得るための製造法としては、国際公開99/25686号パンフレットおよび国際公開98/50534号パンフレットに構造が類似する化合物の製造例が示されている。しかしそれらで開示されている製造法は簡便ではなく、また開示されている反応例も反応溶媒としてジクロロメタンを使用するなど、必ずしも大量合成に向いているとはいえない。
- 30

また、こうしたケモカイン受容体拮抗作用を有する誘導体ではアントラニル酸アミド骨格を有するものが好適例として多いため、ケモカイン受容体拮抗作用をもつ化合物を幅広く取得するために、そのような製造中間体を効率よく、また大量合成に適した方法で製造することが求められていた。

- 5 そのようなアントラニル酸アミド類似の構造をもつ化合物例としては、国際公開01/05392号パンフレットおよび国際公開00/37141号パンフレットに2-フェニルアミノベンズアミド誘導体が開示されている。しかしながらこの化合物はヒドロキサム酸構造であるのが特徴であり、上述したケモカイン受容体拮抗作用をもつ化合物に誘導できるものではない。
- 10 またケモカインレセプター阻害作用を有する化合物としては国際公開02/60859号パンフレットおよび国際公開02/50019号パンフレットにアミド構造を有する化合物が開示されているが、アントラニル酸構造を有するものは具体的には開示されておらず、そのため製造法も異なっている。

15 発明の開示

本発明の目的は、ケモカイン受容体拮抗剤である国際公開99/25686号パンフレットに記載の化合物群の簡便かつ工業的な製造方法を提供することである。すなわち、温和な条件により、環境負荷のかかるハロゲン系溶媒を回避しつつ、高収率で目的のアミノピロリジン誘導体を製造できる方法を提供することである。

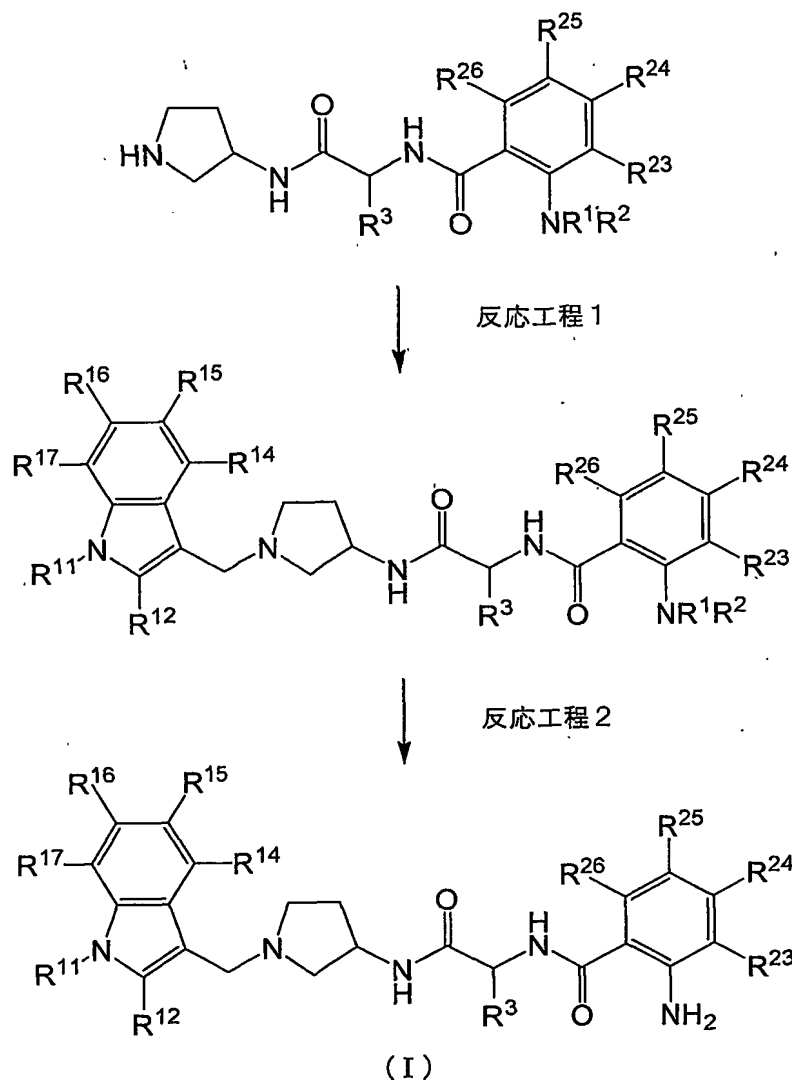
- 20 さらに、本発明の目的は、国際公開99/25686号パンフレットに記載の化合物群の製造中間体、特にアントラニル酸アミド骨格部分を製造するのに適した製造中間体を見出すことである。さらに、工業的に製造するのに適したその製造方法を提供することである。

本発明者らは、上記目的で研究した結果、本発明の製造方法、ならびにその製造中間体およびその製造方法を見出し、以下の発明に到達した。

25

すなわち、第一の発明は、下記反応式(I)で示される反応工程1および反応工程2を含んでなるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法である。

3



式 (I) 中、

- R¹およびR²はそれぞれ独立に水素原子またはアミノ基の保護基を表し（この場合、R¹とR²が一緒になって環構造を形成していてもよい）、
- R³は水素原子またはC₁–C₆アルキル基を表し、
- R¹¹は水素原子、C₁–C₆アルキル基、またはC₂–C₇アルカノイル基（炭素数にはカルボニル炭素を含む）を表し、
- R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン
- 原子で置換されていてもよいC₁–C₆アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁–C₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、またはC₂–C₇アルコシカルボニル基（炭素数にはカルボニル炭素を含む）を表し、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。

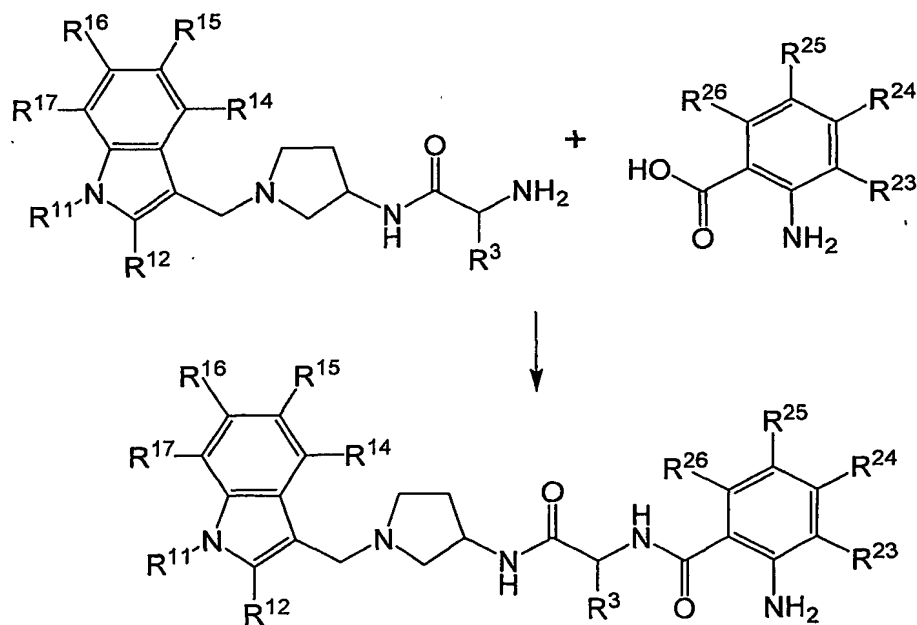
ただし、 R^1 および R^2 がいずれも水素原子である場合には反応工程2は不要であるから、

- 5 本発明は、上記式のうち反応工程1のみを含んでなる、アミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法となる。

また、このようにして得られるアミノピロリジン誘導体はピロリジン環上に不斉炭素があるために光学異性体が存在しうるが、R体、S体のいずれの製造法も、それらの混合物の製造法も本発明に含まれる。 R^3 が C_1-C_6 アルキル基を表す場合における、 R^3 が結合してい

- 10 る炭素原子に関する立体異性体についても同様である。

第二の発明は、下記反応式(II)で示される縮合工程を含んでなるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法である。



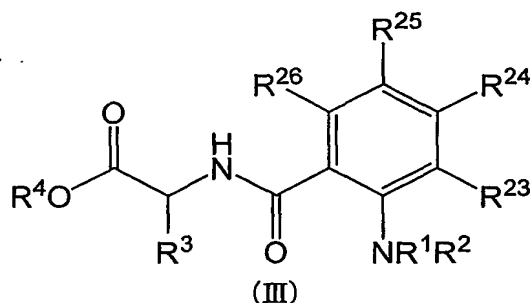
(II)

ここで、式 (II) 中の R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} の定義は、前記反応式 (I) におけるものと同一である。

- このようにして得られるアミノピロリジン誘導体はピロリジン環上に不斉炭素があるために光学異性体が存在しうるが、R 体、S 体のいずれの製造法も、それらの混合物の製造法も本発明に含まれる。 R^3 が C_1-C_6 アルキル基を表す場合における、 R^3 が結合している炭素原子に関する立体異性体についても同様である。

第三の発明は、上記アミノピロリジン誘導体の製造中間体である下記式 (III) で表されるアントラニル酸アミド誘導体またはその塩である。

10



15

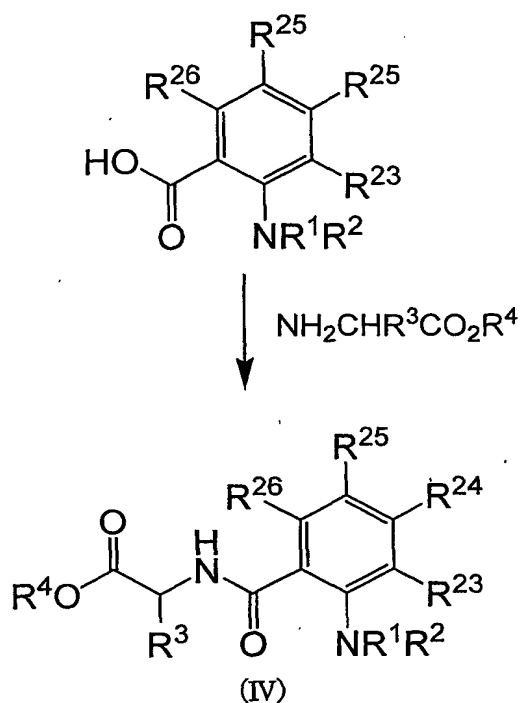
ここで、式 (III) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} の定義は、前記反応式 (I) におけるものと同一である。式 (III) 中、 R^4 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表す。

この化合物はカルボキシル基や塩基性窒素を有することがあるため、各種の塩を形成することができるが、そのような塩も本発明に含まれる。

また、 R^3 が C_1-C_6 アルキル基を表す場合には、 R^3 が結合している炭素原子に関する立体異性体が存在しうるが、R 体、S 体のいずれも、それらの混合物も本発明に含まれる。

20

第四の発明は、下記反応式 (IV) で表される反応工程を含んでなる、上記アントラニル酸アミド誘導体またはその塩の製造法である。



ここで、式 (IV) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} の定義は、前記反応式 (I) におけるものと同一である。また、 R^4 の定義は、前記式 (III) におけるものと同一である。

また、 R^3 が C_1-C_6 アルキル基を表す場合には、 R^3 が結合している炭素原子に関する立体異性体が存在するが、R 体、S 体のいずれの製造法も、それらの混合物の製造法も本発明に含まれる。

10 発明を実施するための最良の形態

本明細書中、「Boc」は *t*-ブトキシカルボニル基を、「Z」はベンジルオキシカルボニル基を、「WSC」は 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドを、「HOBt」は 1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを表す。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子をいう。

本明細書の各式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す (この場合、 R^1 と R^2 が一緒になって環構造を形成していてもよい)。かかるアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル

- 基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、およびフタロイル基が好ましく挙げられる。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。なかでも R^1 および R^2 としては、水素原子、 t -ブトキシカルボニル基、およびベンジルオキシカルボニル基が好ましく挙げられる。

本明細書の各式中、 R^3 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表す。なかでも R^3 としては水素原子が好ましい。

本明細書の各式中、 R^4 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表す。なかでも R^4 としては水素原子およびメチル基が好ましく挙げられ、特に水素原子が好ましい。

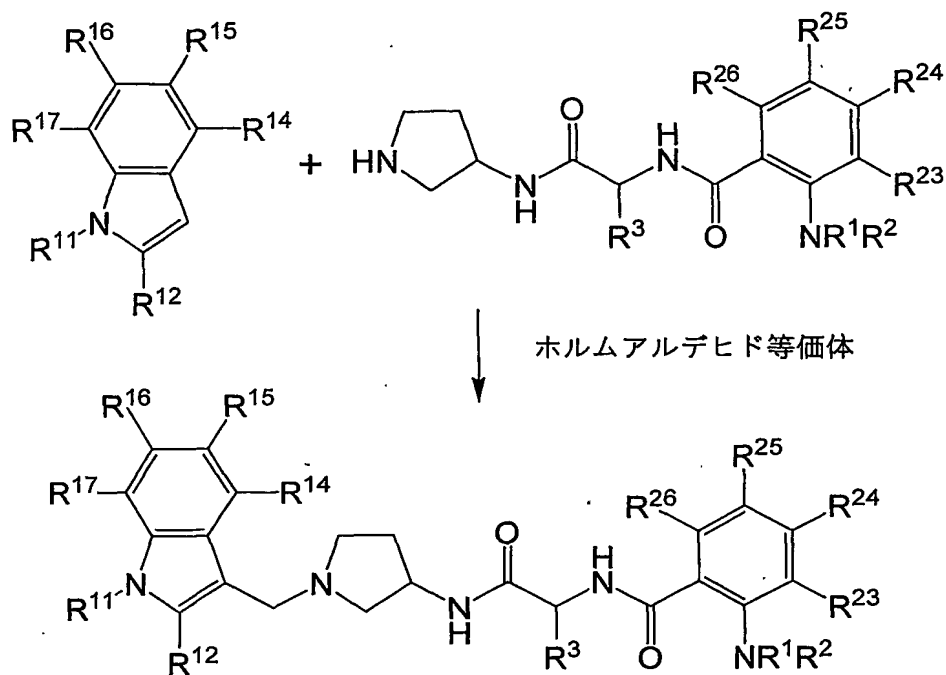
- 10 本明細書の各式中、 R^{11} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、または C_2-C_7 アルカノイル基を表す。かかる R^{11} としては、水素原子が好ましい。

- 本明細書の各式中、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、または C_2-C_7 アルコキシカルボニル基を表す。かかる R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{17} としては、いずれも水素原子が好ましく、 R^{16} としては C_1-C_6 アルキル基、なかでもメチル基が好ましい。

- 15 本明細書の各式中、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。かかる R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} としては、いずれも水素原子が好ましく、 R^{25} としてはハロゲン原子で置換されている C_1-C_6 アルコキシ基、なかでもトリフルオロメトキシ基が好ましい。

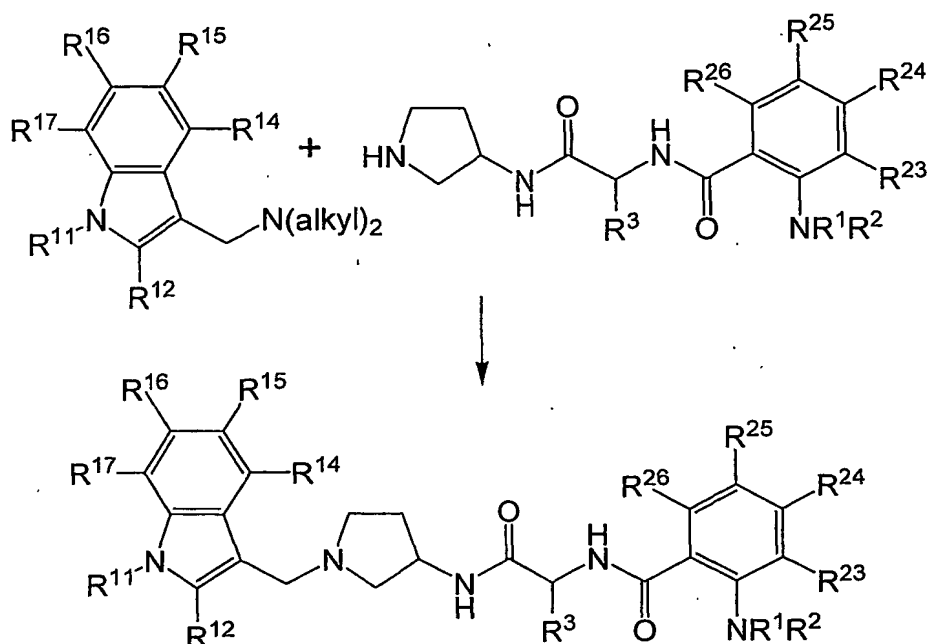
- ここで第一発明について説明する。前記反応式(I)で表される製造方法における反応工程1は、アミノピロリジン骨格にインドール誘導体を導入する工程であり、その例としては大きく2つの方法がある。

ひとつは下記反応式に示されるように、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、トリオキサンなどのホルムアルデヒド等価体を共存させ、インドール環3位が無置換であるインドール誘導体とアミンを反応させる方法である。



すなわち、酢酸／1, 4-ジオキサン混合溶媒（混合比は例えば1 : 1）、エタノール、メタノール、酢酸／メタノール（混合比は任意）混合溶媒などの溶媒中、3位無置換のインドール誘導体とアミンとを作用させることによって、インドール誘導体の3位と、1級または2級アミンとを一つのメチレン基を介して結合させる反応が進行する。この場合、溶媒としてエタノール、酢酸、テトラヒドロフランを用い、室温で反応させることが好ましく、ホルムアルデヒド等価体として37%ホルマリンを用いる場合が特に好ましい。

また、別の方法として、下記反応式に示されるように、インドール環3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させてもよい。



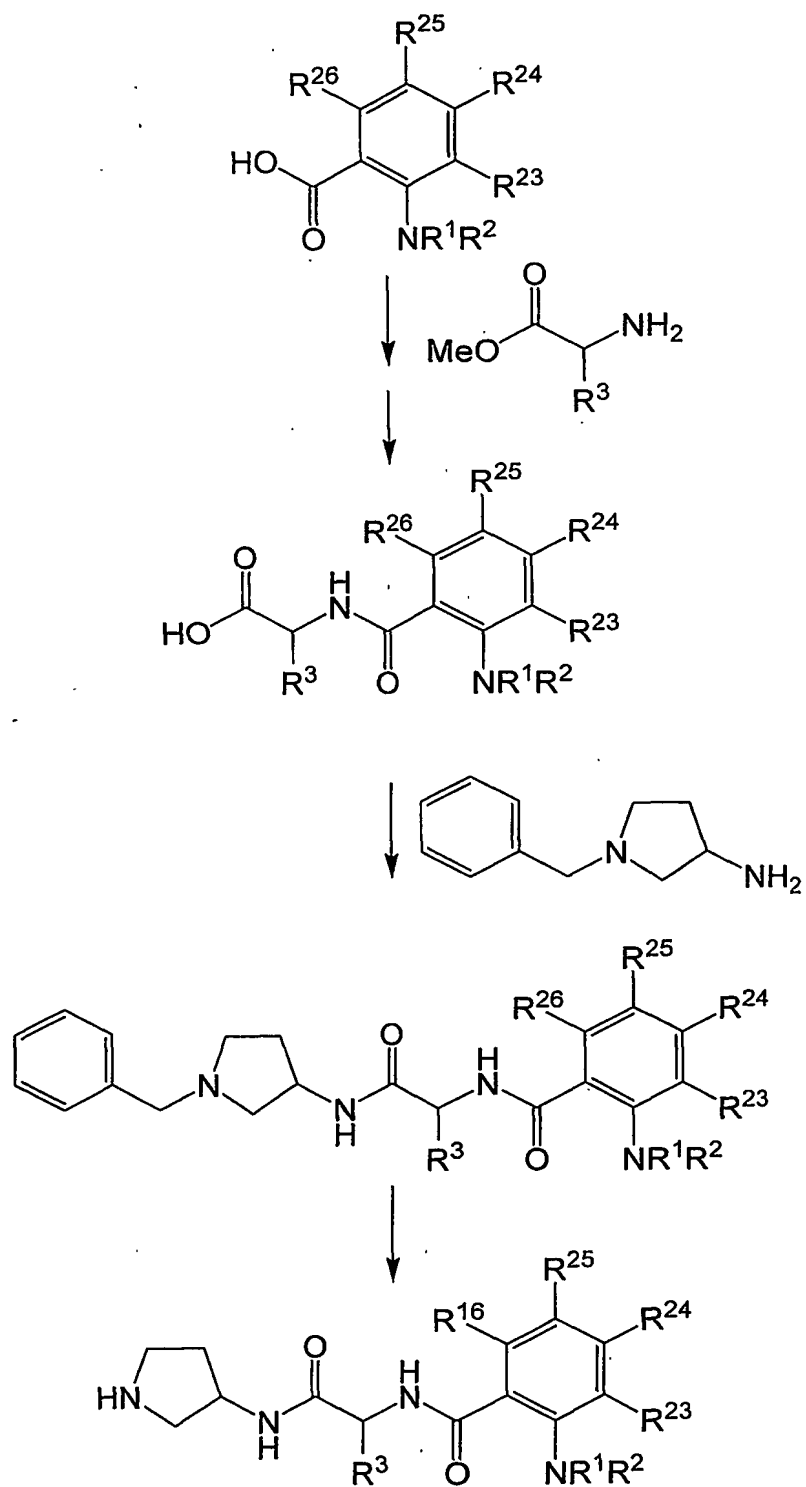
すなわち、有機溶媒中でインドール誘導体とアミンとを反応させることにより、目的のインドール誘導体を得られる。反応溶媒としてはアルコール類、エーテル類、エステル類、炭
 5 化水素類などケトン系やアミン系以外の溶媒が幅広く用いられるが、その中でも2-プロパノール、酢酸プロピル、およびトルエンが好ましい例として挙げられる。

前記反応式(I)で表される製造方法における反応工程2は、アントラニル酸部分のアミノ基の脱保護工程であり、保護基が用いられた場合にのみ必要となる。

保護基として、例えば *t*-ブトキシカルボニル基を用いた場合には、有機溶媒中、塩酸、
 10 塩化水素/ジエチルエーテル溶液、塩化水素/1,4-ジオキサン溶液、塩化水素/メタノール溶液などの塩化水素溶液またはトリフルオロ酢酸などを添加することにより、*t*-ブトキシカルボニル基を除去できる。この場合、塩化水素/1,4-ジオキサン溶液または塩化水素/メタノール溶液を用いる場合が特に好ましい。

一方、本発明のアミノピロリジン誘導体を得るための原料は、例えば次の合成ルートで製
 15 造することができる。ここで、式中のR¹、R²、R³、R²³、R²⁴、R²⁵、およびR²⁶の定義は、前記のとおりである。

10

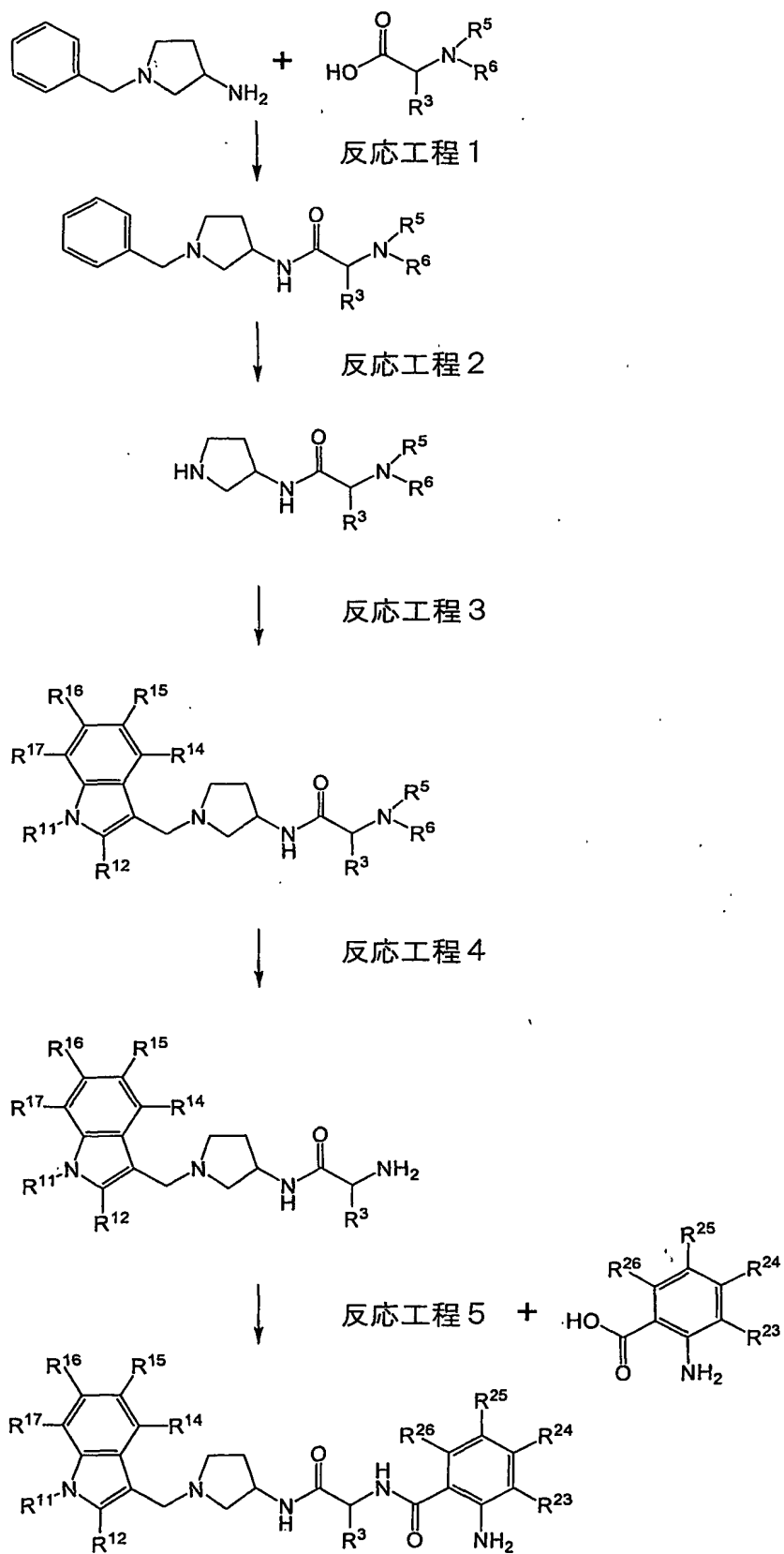


すなわち、2位にアミノ基を有するアントラニル酸にアミノ酸を縮合させ、引き続きベンジルアミノピロリジンと縮合させる。そうして得られたアミノピロリジン誘導体から保護基のベンジル基を除くことで、本発明に必要な原料を得ることができる。

- しかしながら、本発明の製造法で用いる原料の入手は、ここに例示した製造ルートに限る
- 5 ものではない。また、ここに例示した製造法は合成ルートの概要を示したものであつて、各反応、各化合物の条件により、随時保護基等を使用する工程を加えることができる。

- 次に第二発明について説明する。ここで、式中の R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} の定義は、前記のとおりである。 R^5 および R^6 は、そ
- 10 れぞれ独立に水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、 R^5 と R^6 が一緒になって環構造を形成していてもよい）。ただし、 R^5 および R^6 が同時に水素原子であることはない。

12



上記反応式中、反応工程5は縮合反応であり、有機溶媒中で縮合剤を用いてアントラニル酸誘導体を作用させることにより進行する。

かかる有機溶媒としては、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エステル類、トルエン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、および2-プロパノールが挙げられる。なかでも、工業的な製法の観点からは5 テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、2-プロパノール、およびメタノールが好ましく挙げられ、特にテトラヒドロフラン、酢酸エチル、またはそれらと2-プロパノールやメタノールとの混合溶媒が好ましい。

また、縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、*N*, *N*'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、およびクロロギ酸イソブチルが挙げられるが、なかでも1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、および1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミドが好ましく、特に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩が好ましい。なお、本明細書におけるカルボジイミド試薬には、その塩酸塩も含まれる。

20 この反応には反応の促進や収率の向上のための添加剤を共存させることが好ましい。かかる添加剤としては、*p*-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチル25 エステルが挙げられるが、なかでもヒドロキシコハク酸イミドや1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールが好ましい。こうした添加剤は、通常0.1-1.0当量加えられる。0.1-0.2当量の1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを用いることがより好ましい。

さらに、アミド化反応に用いるアミン類が塩酸塩である場合には、生成する塩化水素を除30 いて反応を促進するために塩基性添加物を共存させることが好ましい。これは上記添加剤と

ともに用いることができる。かかる塩基性添加剤としては、トリエチルアミンおよび*N*-メチルモルホリンが挙げられる。特にトリエチルアミンが好ましい。

- すなわち、テトラヒドロフランまたは酢酸エチルを溶媒として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、およびトリエチルアミンを共存させて反応させる場合が最も操作性が良く、特に好ましい。

- 上記反応工程5で用いる出発物質は、上記反応式中の反応工程4のようにして製造することが好ましい。ここで、 R^5 および R^6 のアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、およびフタロイル基が好ましく挙げられる。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。なかでも R^5 および R^6 としては、水素原子および*t*-ブトキシカルボニル基が好ましい。

- かかる反応工程4は、アミノ基を脱保護する反応である。アミノ基の保護基として、例えば*t*-ブトキシカルボニル基を用いた場合には、有機溶媒中、塩酸、塩化水素/ジエチルエーテル溶液、塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液、塩化水素/メタノール溶液などの塩化水素溶液またはトリフルオロ酢酸などの酸を添加することにより除去することができる。塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液または塩化水素/メタノール溶液を用いる場合が特に好ましい。

上記反応工程4で用いる出発物質は、上記反応式中の反応工程3のようにして製造することが好ましい。

- かかる反応工程3はアミノピロリジン骨格にインドール誘導体を導入する反応である。この工程は、第一発明における反応工程1に類似するものであり、その例としては大きく2つの方法がある。一つはホルマリン、パラホルムアルデヒド、トリオキサンなどのホルムアルデヒド等価体を共存させ、3位が無置換であるインドール誘導体とアミンを反応させる方法である。すなわち、酢酸/1, 4-ジオキサン混合溶媒（混合比は例えば1:1）、エタノール、メタノール、酢酸/メタノール（混合比は任意）混合溶媒などの溶媒中、インドール誘導体の3位と、1級または2級アミンとを一つのメチレン基を介して結合させる反応が進

行する。この場合、溶媒としてエタノールを用い、室温で反応させることが好ましく、ホルムアルデヒド等価体として37%ホルマリンを用いる場合が特に好ましい。

また別の方法として3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させてもよい。すなわち、有機溶媒中でインドール誘導体とアミンとを反応させることにより目的のインドール誘導体を得られる。反応溶媒としては、アルコールもしくは沸点が70-120℃の有機溶媒を用いるのが好ましく、特に2-プロパノールやトルエンが好ましい。なお、得られた粗生成物は、精製のために一塩酸塩など塩を形成することも可能である。

上記反応工程3で用いる出発物質は、上記反応式中の反応工程2のようにして製造することが好ましい。

- 10 かかる反応工程2は、還元的にベンジル基を除去する反応である。そのような反応例としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム(II)炭素などのパラジウム触媒存在下、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒中、水素ガス、ギ酸、もしくはギ酸アンモニウムなどを水素源として、還元的にベンジル基を除去する方法である。生成物を遊離塩基として取得するために、水素源として水素ガスを用いることが好ましい。

- 15 上記反応工程2で用いる出発物質は、上記反応式中の反応工程1のようにして製造することが好ましい。

かかる反応工程1も反応工程5と同様の縮合反応であり、有機溶媒中で縮合剤を用いてアミノ基が保護されたアミノ酸を作用させることにより反応が進行する。好適な反応条件も反応工程5について述べたものと同一である。

- 20 第二発明における最終生成物であるアミノピロリジン誘導体およびその製造中間体は塩基性窒素を有しており、塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、リン酸、クエン酸の塩が挙げられるが、その中でも塩酸、硫酸、酢酸の塩が特に好ましい。

- 25 また、最終生成物であるアミノピロリジン誘導体には不斉炭素があり、光学異性体が存在し得るが、本発明の製造法によれば、本質的に両異性体を差異なく製造することが可能である。また、両異性体の混合物を製造することも可能である。

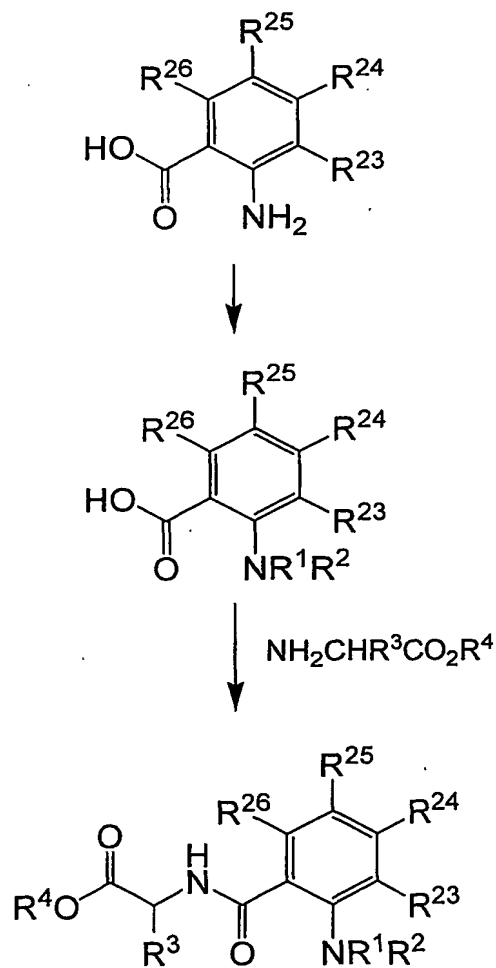
次に第三発明および第四発明について説明する。

- 30 第三発明たる前記化合物、および第四発明たるその製造法を表す式において、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されて

いてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。かかる R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} としては、いずれも水素原子が好ましい。一方、 R^{25} としてはハロゲン原子で置換されている C_1-C_6 アルコキシ基が好ましく、なかでもトリフルオロメトキシ基が好ましい。

- 5 この化合物は塩基性窒素を有し、またカルボキシル基を有することがあるため、化学的に可能な限り、酸性塩、塩基性塩のどちらを形成してもよい。

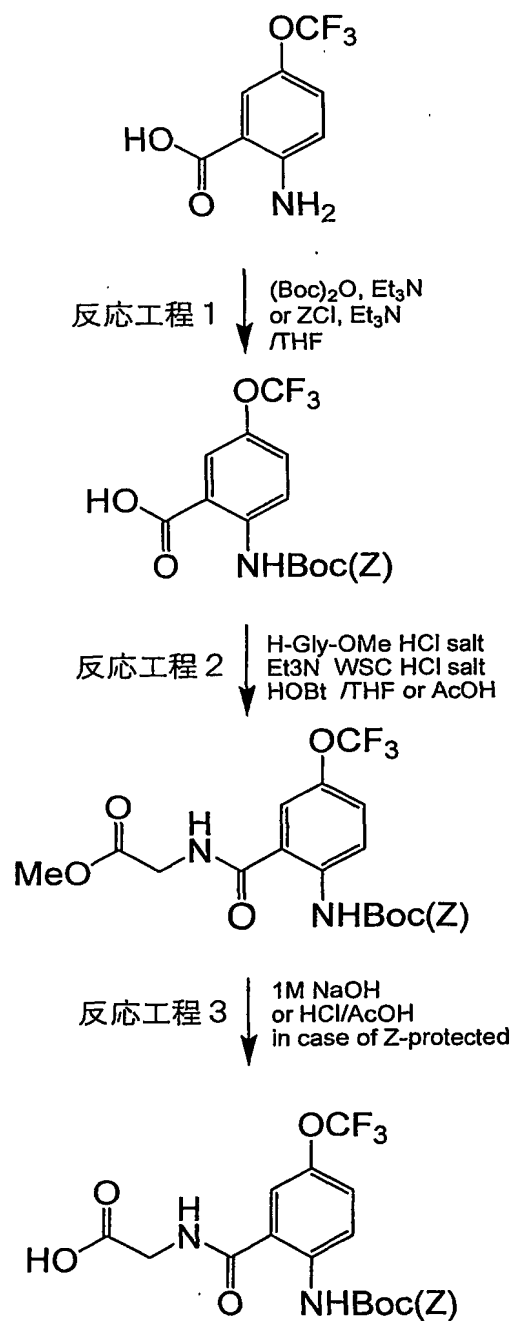
本発明の製造法は前記の通りであるが、次の反応工程を経るものが好ましい。ここで、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} の定義は、前記のとおりである。



次に、本発明化合物の製造法を次式で示される代表例に基づいて説明する。前記式に含まれる本発明の他の化合物もこれらに準じて合成することができる。もっとも、反応収率、製

造コスト、純度等の観点からは、目的物に応じ、予め反応溶媒、反応温度、反応時間、基質濃度等の反応条件の最適化検討を行うことが好ましい。この最適化検討は本明細書、特に実施例の記載を参考に当業者であれば容易になしうる作業であるが、本発明の実施のために不可欠なわけではない。

5



上記式中、反応工程 1 は、アントラニル酸のアミノ基部分に保護基を導入する工程である。かかる保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル基やベンジルオキシカルボニル基など当該アミノ基とカルバメートを形成して保護する基が好ましい。他の具体例は、 R^1 および R^2 の好ましい基として前述した。保護基導入工程では $(Boc)_2O$ や $Z-Cl$ 等の試薬をアミノ基に作用させる。反応溶媒は *N,N*-ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン、酢酸エステル類などが用いられる。ここで、反応を加速させるためにトリエチルアミン、ピリジンなどの 3 級アミンを加えることが望ましい。もっとも、これらを加えなくても反応は進行する。

10 なお、このような保護をせずに次の反応を行っても目的のアミド類を製造できるが、反応工程 3 での加水分解時に縮環生成物が副生する問題はある。

反応工程 2 は縮合工程であり、有機溶媒中、縮合剤を共存させて、カルボキシル基が保護されたアミノ酸またはその塩を作用させることにより反応が進行する。

15 かかる有機溶媒としては、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、または 2-プロパノールが使用できるが、工業的な使用を考慮すると、なかでもテトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、酢酸エステル類、メタノール、または 2-プロパノールが好ましく、特にテトラヒドロフランまたは酢酸エチルが好ましい。

20 また、縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、イソブチルクロホルメート、ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドもしくはその塩酸塩、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、*N,N'*-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、クロロギ酸イソブチルが挙げられる。なかでも 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノ)カルボキシイミドが好ましく、特に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩が好ましい。

30 この工程では反応の促進や収率の向上のための添加剤を共存させることが好ましい。かかる添加剤としては、*p*-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキシ

ー3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルが挙げられるが、なかでもヒドロキシコハク酸イミドや1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールが好ましい。こうした添加剤は、通常0.1-1.0当量加えられる。

- 5 0.1-0.2当量の1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを用いることがより好ましい。

さらに、アミド化反応に用いるアミン類が塩酸塩である場合には、生成する塩化水素を除いて反応を促進するために塩基性添加物を共存させることが好ましい。これは上記添加剤とともに用いることができる。かかる塩基性添加剤としては、トリエチルアミンおよび*N*-メチルモルホリンが挙げられる。特にトリエチルアミンが好ましい。

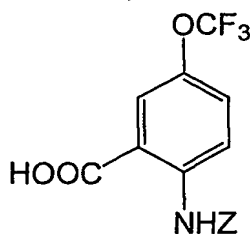
- 10 反応工程3は任意的工程であって、アミノ酸のカルボキシル基の保護基を脱保護する工程である。こうしたアミノ酸のカルボキシル基部分の保護としては、エステルとすることが好ましく、特にメチルエステルとすることが好ましい。この場合、メタノール、テトラヒドロフラン、もしくは水、またはこれらの混合溶媒中、アルカリによりエステルを加水分解する方法、テトラヒドロフランや酢酸中に濃塩酸を作用させてエステルを加水分解する方法がある。
- 15 いずれの反応も加水分解反応として一般的な条件でなされる。

実施例

- 以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらのものに限定され
- 20 ることはない。

[実施例1]

2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸の製造

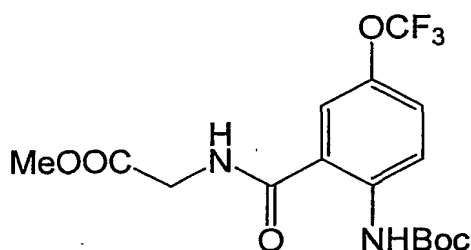


2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 21.1 g を酢酸エチル 100 mL に溶解した。トリエチルアミン 2.02 g を加えた後、ベンジルオキシカルボニルクロリド 18.76 g を加え、30℃で2時間反応させた。反応後酢酸エチル 100 mL、水 100 mL を加えて分液した。有機層を水 200 mL、10%クエン酸水 200 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 24.66 g 得た。

^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6 、TMS基準) : δ 5.20 (s, 2H), 7.35 - 7.56 (m, 5H), 7.63 - 7.80 (m, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 1H), 8.36 - 8.56 (m, 1H), 10.78 (s, 1H)

10 [実施例2]

2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチルの製造



15

2-*t*-ブトキシカルボニルアミド-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 96.38 g をトルエン 2000 mL に溶解した。グリシンメチルエステル塩酸塩 45.20 g、トリエチルアミン 35.43 g、1-ヒドロキシー-1,2,3-ベンゾトリアゾール水和物 9.19 g を加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を 69.01 g 加え、30℃で7時間反応させた。反応後、溶媒を減圧下で留去した後、濃縮残渣に酢酸エチル 2000 mL、水 2000 mL を加えて分液した。有機層を 10%クエン酸水 2000 mL、水 2000 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 113.64 g 得た。

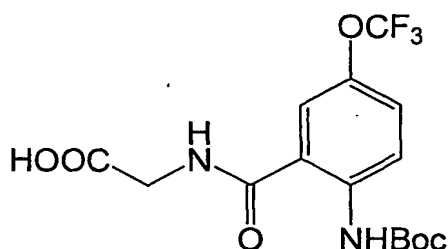
^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6 、TMS基準) : δ 1.47 (s, 9H), 3.69 (s, 3H), 4.04 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.35 (brs, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

25

[実施例3]

2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)酢酸の製造

5

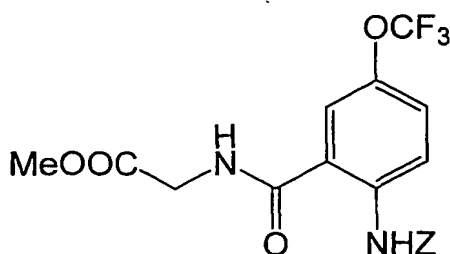


- 2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミド-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)酢酸メチル 113.64 g をテトラヒドロフラン 300 mL、メタノール 300 mL に溶解し、氷浴下で 1M 水酸化ナトリウム水溶液 347.6 mL を加えた。氷浴下で 1 時間反応させた後、反応溶液に酢酸エチル 3000 mL を加え、さらに 10% クエン酸水 1500 mL を添加して溶液を中和した。分液後、有機層を 10% 食塩水 1500 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を留去後、表題化合物を 113.70 g 得た。さらにこの粗体をヘキサン/エタノール (40/3) 1935 mL に加熱溶解し、そのまま溶液を室温まで放冷し、さらに氷冷した。析出した針状結晶を濾取して 80.27 g の表題化合物を得た。

20

[実施例4]

2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)酢酸メチルの製造

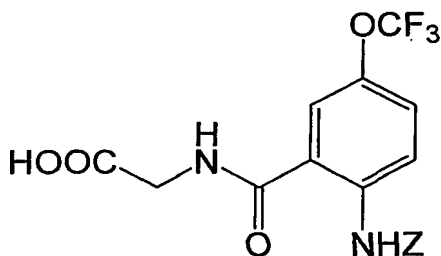


- 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 50.0 g をテトラヒドロフラン 400 mL に溶解した。グリシンメチルエステル塩酸塩 8.81 g、トリエチルアミン 15.18 g、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール水和物 9.46 g を加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 13.42 g を加え、30℃で3時間反応させた。反応後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 300 mL、水 300 mL を加えて分液した。有機層を水 300 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水 400 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別した。
- 10 有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 38.53 g 得た。

^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6 、TMS 基準) : δ 3.67 (s, 3H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.34 - 7.48 (m, 5H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 1H), 8.31 - 8.36 (m, 1H), 9.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H)

15 [実施例 5]

2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸の製造



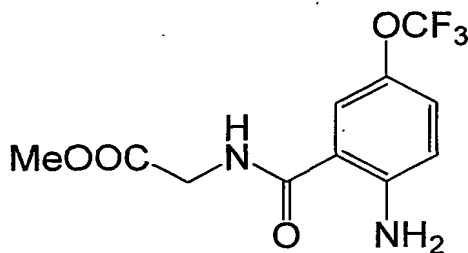
2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミド-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチル 10.0 g をテトラヒドロフラン 40 mL に溶解し、濃塩酸 19.9 mL、酢酸

40 mLを加え、30℃で終夜反応させた。反応後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル200 mL、水200 mLを加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水400 mL、10%クエン酸水200 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を7.90 g得た。

- 5 ^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6 、TMS基準) : δ 3.93 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.38 – 7.50 (m, 5H), 7.54 – 7.68 (m, 1H), 7.78 – 7.84 (m, 1H), 8.31 – 8.36 (m, 1H), 9.30 – 9.38 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)

[実施例6]

10 2-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチルの製造

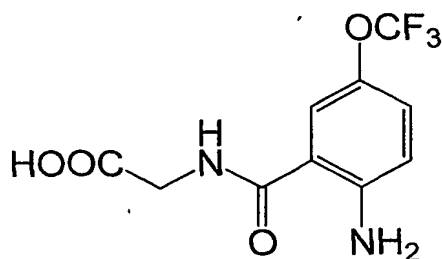


- 2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸44.23 gをテトラヒドロフラン1000 mLに溶解した。グリシンメチルエステル塩酸塩27.62 g、トリエチルアミン22.26 g、1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール水和物33.69 gを加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を42.17 g加え、30℃で6.5時間反応させた。反応後、溶媒を減圧下で留去し、濃縮残渣に酢酸エチル1000 mL、水1000 mLを加えて分液した。有機層を5%重曹水1000 mLで20回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を62.03 g得た。

^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6 、TMS基準) : δ 3.67 (s, 3H), 3.96 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.73 (brs, 2H), 6.79 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.7Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.85 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)

[実施例7]

2- (2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸の製造

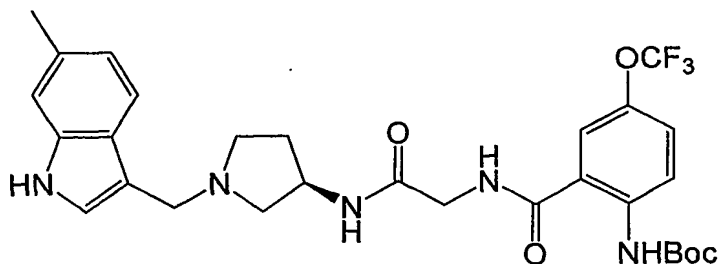


- 5 , 2- (2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチル 43.83 g を
テトラヒドロフラン 150 mL、メタノール 150 mL に溶解し、氷浴下で 1 M 水酸化ナ
トリウム水溶液 180 mL を加えた。氷浴下で 0.5 時間反応させた後、反応溶液に酢酸エ
チル 1500 mL を加え、さらに 10% クエン酸水 1500 mL を添加して溶液を中和した。
10 分液後、有機層を水 1500 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒
を留去後、表題化合物を 40.51 g 得た。

^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6 、TMS 基準) : δ 3.86 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H),
6.71 (brs, 1H), 6.77 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=10.0\text{Hz}$, 2.1Hz, 1H), 7.55 (d, $J=$
2.1Hz, 1H), 8.74 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 12.61 (s, 1H)

15 [実施例 8]

(R) -3- [2- (2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベン
ズアミド) アセトアミド] -1- (6-メチルインドール-3-イルメチル) ピロリジンの
製造

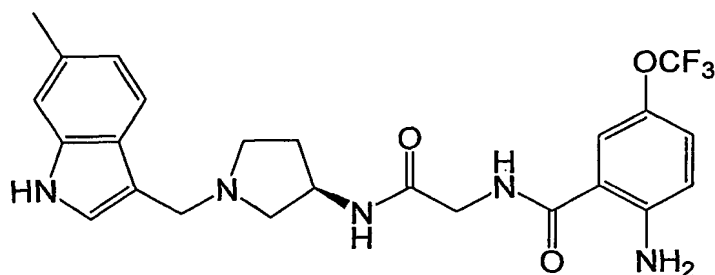


(R) - 3 - [2 - (2 - *t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) アセトアミド] ピロリジン 5. 07 g、6-メチルグラミン (グラミンは3-ジメチルアミノメチルインドールである。) 1. 98 g を2-プロパノール100mLに溶解し、95℃に加熱攪拌しながら微減圧下で溶媒を留去した。残渣に新たに2-プロパノールを5回追加し、再び微減圧下で溶媒を留去した。この操作を5回繰り返した。最後に得られた留去残渣に酢酸エチル100mLを加え、1M 水酸化ナトリウム水溶液100mLで洗浄し、さらに飽和食塩水100mLで2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、乾燥剤を濾別後に有機溶媒を減圧下で留去して表題化合物6. 07 gを得た。

¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆、TMS基準) : δ 1.46 (s, 9H), 1.48 - 1.63 (m, 1H), 1.99 - 2.16 (m, 1H), 2.25 - 2.44 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 - 2.71 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.80 (d, *J* = 5.5Hz, 2H), 4.05 - 4.22 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1Hz, 3H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.6Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.3Hz, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.5Hz, 1H), 10.63 (brs, 1H), 10.73 (brs, 1H)

[実施例9]

(R) - 3 - [2 - (2 - アミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) アセトアミド] - 1 - (6-メチルインドール-3-イルメチル) ピロリジンの製造



20

(R) - 3 - [2 - (2 - *t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) アセトアミド] - 1 - (6-メチルインドール-3-イルメチル) ピロリジン 6. 07 g に塩化水素/メタノール溶液 (10%) 30mLを加え、50℃で2時間攪拌した。2M 塩酸120mL、酢酸エチル120mLを加え、分液した。水層に2M 水酸化

25

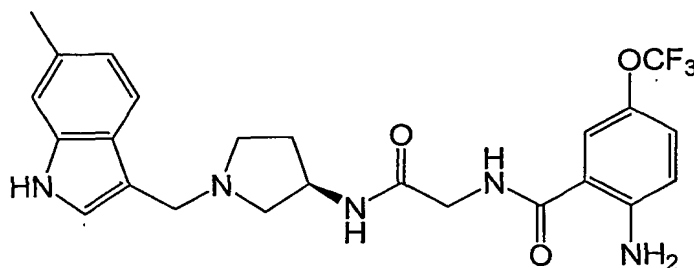
ナトリウム水溶液 300 mL を加えて中和し、酢酸エチル 120 mL で抽出した。有機層を飽和食塩水 120 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機溶媒を減圧留去することで表題化合物の粗体を得た。これをさらに精製して表題化合物を 3.49 g 得た。

- 5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , TMS 基準) : δ 1.48 - 1.62 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 6.64 (brs, 2H), 6.76 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 8.51 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 10.73 (brs, 1H)

10

[実施例 10]

(R) - 3 - [2 - (2 - アミノ - 5 - トリフルオロメトキシベンズアミド) アセトアミド] - 1 - (6 - メチルインドール - 3 - イルメチル) ピロリジンの製造



15

- (R) - 3 - [2 - (2 - アミノ - 5 - トリフルオロメトキシベンズアミド) アセトアミド] ピロリジン・1 酢酸塩 3.00 g、6 - メチルグラミン 1.46 g を 2 - プロパノール 50 mL に溶解し、95°C に加熱攪拌しながら微減圧下で溶媒を留去した。残渣に新たに 2 - プロパノールを追加し、再び微減圧下で溶媒を留去した。この操作を 7 回繰り返した。最後に得られた留去残渣 4.20 g に酢酸エチル 42 mL を加え、1M 塩酸 84 mL で抽出した。有機層を 1M 塩酸で洗浄し、あわせた水層に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 128 mL を加えて中和した (pH = 9 - 10)。酢酸エチル 42 mL を加えて抽出し、10% 食塩水 50 mL で 2 回洗浄した。有機溶媒を減圧下で留去し、表題化合物の粗体を得た。これをさらに精製して表題化合物 0.50 g を得た。

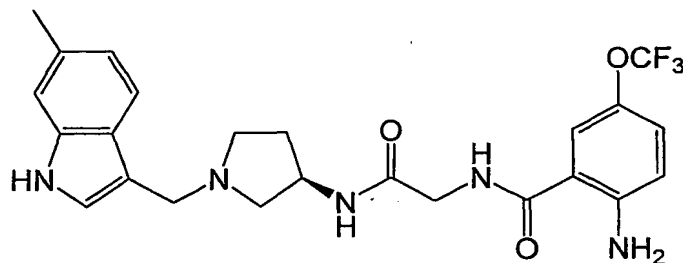
25

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS基準) : δ 1.48 - 1.62 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H); 2.28 - 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 6.64 (brs, 2H), 6.76 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 3H), 7.47 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H),
 5 8.04 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.51 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 10.73 (brs, 1H)

[実施例11]

(R)-3-[2-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)アセトアミド]-1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジンの製造

10



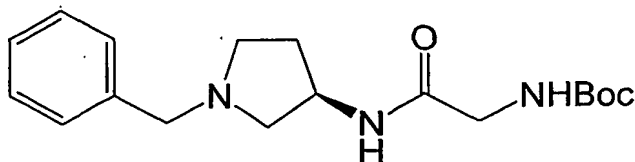
(R)-3-[2-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)アセトアミド]-1-ベンジルピロリジン塩酸塩 6.16 g、6-メチルグラミン 3.03 g を 2-プロパノールに溶解し、トリエチルアミン 1.79 g を加えて 80℃ で 7 時間反応させた。反応後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 200 mL、水 200 mL を加えて分液した。有機層を 2M 塩酸 120 mL で分液し、水層にエタノール 240 mL を加えて溶液を均一にした後に、2M 水酸化ナトリウム 120 mL を加えて中和した。生じた不溶物を濾別し、減圧乾燥することで表記化合物を 1.70 g 得た。

20 ^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS基準) : δ 1.48 - 1.62 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 6.64 (brs, 2H), 6.76 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 3H), 7.47 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 10.73 (brs, 1H)

25

[実施例12]

(R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - N - (1-ベンジルピロリジン-3-イル) アセトアミドの製造



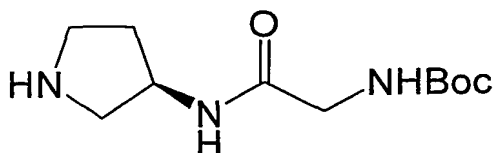
5

(R) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン 100.6 g をテトラヒドロフラン 2000 mL に溶解し、N-Boc-グリシン 100.0 g、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール 81.2 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 114.5 g、トリエチルアミン 84 mL を加えて 30°C で 3 時間攪拌した。不
10 溶物を濾別後、溶媒を減圧下で留去し、水 800 mL、酢酸エチル 1000 mL を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 800 mL、ついで飽和食塩水 800 mL で洗浄した。各水層をまとめ、酢酸エチル 800 mL でさらに抽出し、全有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して表題化合物 179.9 g を得た。

15 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) : δ 1.45 (s, 9H), 1.57 - 1.64 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 2H), 2.82 - 2.89 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.43 - 4.47 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 5H)

[実施例 13]

20 (R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - N - ピロリジン-3-イルアセトアミドの製造



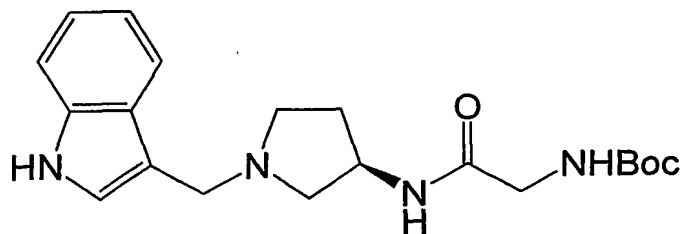
アルゴン雰囲気下、(R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-(1-ベンジ
 ルピロリジン-3-イル) アセトアミド 169.0 g をエタノール 800 mL に溶解した。
 エタノールで湿らせた 10%パラジウム炭素 24.0 g (乾燥重量) を加え、反応系内に水
 素ガスを通じながら 60°C で終夜攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、濾液を減圧
 5 濃縮することにより表題化合物の粗生成物を得た。ここで得られた粗生成物を酢酸エチル 1
 50 mL から結晶化させることにより、表題化合物 94.7 g を得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.35 (s, 9H), 1.42 - 1.51 (m, 1H), 1.81
 - 1.90 (m, 1H), 2.46 - 2.50 (m, 1H), 2.67 - 2.75 (m, 1H), 2.78 - 2.98 (m, 2H), 3.46 (s,
 1H), 3.47 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 5.4 Hz), 6.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*
 10 = 7.1 Hz, 1H)

[実施例 14]

エタノールで湿らせた 10%パラジウム炭素 24.0 g (乾燥重量) に代えて 20%水酸
 化パラジウム (II) 炭素 (50%w/w 含水型) 620 mg を用い、60°C に代えて 20°C
 15 で終夜攪拌した点を除き、実施例 13 と同様にして (R)-2-(*t*-ブトキシカルボニル
 アミノ)-*N*-ピロリジン-3-イルアセトアミド 2.3 g を得た。

[実施例 15]

(R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-[1-(インドール-3-イルメチ
 20 ル)ピロリジン-3-イル]アセトアミドの製造



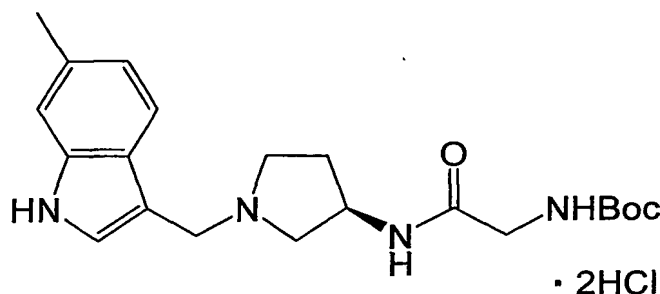
(R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-ピロリジン-3-イルアセトアミ
 25 ド 1.96 g にインドール 1.06 g を酢酸/1,4-ジオキサン (1:1 混合溶媒) 20
 mL に溶かした溶液を加え、さらに 37%ホルマリン 727 μL を加えて室温で一晩攪拌し

た。溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル50mLを加え、1M 水酸化ナトリウム水溶液でpH = 10に合わせて抽出操作を行い、水層をさらに酢酸エチル50mLで抽出した。得られた有機層を飽和食塩50mLで洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した濾液を減圧濃縮して表題化合物2.75gを褐色アモルファスとして得た。

- 5 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) : δ 1.35 (s, 9H), 1.49 - 1.51 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.06 - 4.18 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4Hz, 1H), 10.88 (s, 1H)

10 [実施例16]

(R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド塩酸塩の製造



15

(R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-ピロリジン-3-イルアセトアミド36.50gに6-メチルグラミン29.65gおよび2-プロパノール500mLを加え、還流温度で加熱攪拌し、溶媒を留去した。ほぼ溶媒が留去し終わったところで2-プロパノール500mLを追加し、さらに留去した。この操作を3回繰り返した後、溶媒を減圧下で留去した。2-プロパノール313mLを加え、さらに2-プロパノール187mLに濃塩酸13mLを加えて調製した溶液を滴下攪拌し、そのまま一晩静置した。析出した結晶を濾取し、乾燥して表題化合物の粗生成物を得た。ここで得られた粗生成物をメタノール160mLに加熱溶解し、さらに2-プロパノール160mLを加えて再結晶することにより、表題化合物41.01gを得た。

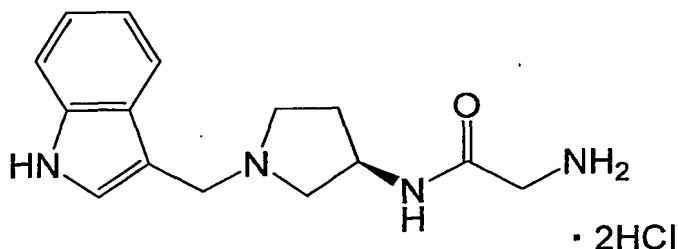
20

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.37 (s, 9H), 1.75 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.85 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.60 (m, 4H), 4.20 – 4.60 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 1H), 6.93 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 – 8.34 (m, 1H), 10.45 – 10.70 (m, 1H), 11.32 (s, 1H)

5

[実施例 17]

(R) - 2-アミノ-N-[1-(インドール-3-イルメチル) ピロリジン-3-イル]
アセトアミド二塩酸塩の製造



10

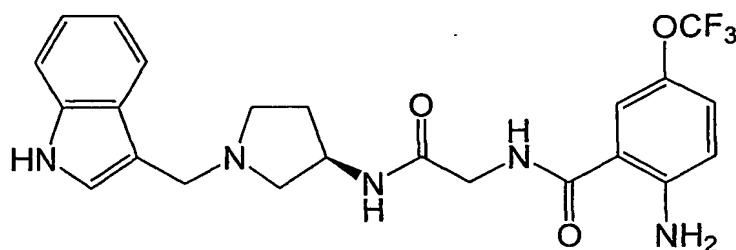
(R) - 2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) - N-[1-(インドール-3-イルメチル) ピロリジン-3-イル] アセトアミド 2.59 g をメタノール 15 mL に溶解し、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 15 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 1,4-ジオキサン 30 mL を加えて洗い、濾過して表題化合物 2.40 g を茶色固体として得た。表題化合物の純度は HPLC/MS を用いて同定した (98%)。また分子量は次のとおりであった。

15

ESI/MS m/e 273.3 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{20}N_4O$)

20 [実施例 18]

(R) - 2-{[2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルボニルアミノ}
-N-[1-(インドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミドの
製造

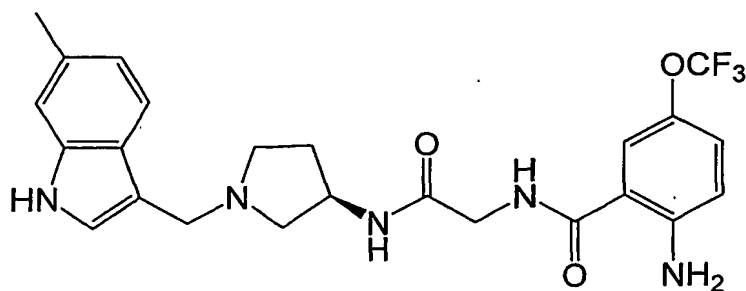


テトラヒドロフラン 50 mL に (R) - 2 - アミノ - N - [1 - (インドール - 3 - イル
メチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミド二塩酸塩 2. 27 g、5 - トリフルオロメト
5 キシアントラニル酸 1. 40 g、1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール 0. 9
4 g、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1. 33 g
を加え、トリエチルアミン 2. 73 mL を加えて室温で一晩攪拌した。冷水 50 mL を加えて
生じた不溶物を濾別し、表題化合物 1. 94 g を得た。

^1H NMR (400 MHz、 CHCl_3 -d): δ 1.57 - 1.68 (m, 1H), 2.22 - 2.37 (m, 2H),
10 2.54 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.96 - 3.01 (m, 1H), 3.77 (d, J =
13.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 5.47
(s, 2H), 6.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 - 7.29 (m,
5H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H)

15 [実施例 19]

(R) - 2 - { [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルボニルアミ
ノ} - N - [1 - (6 - メチルインドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセ
トアミドの製造



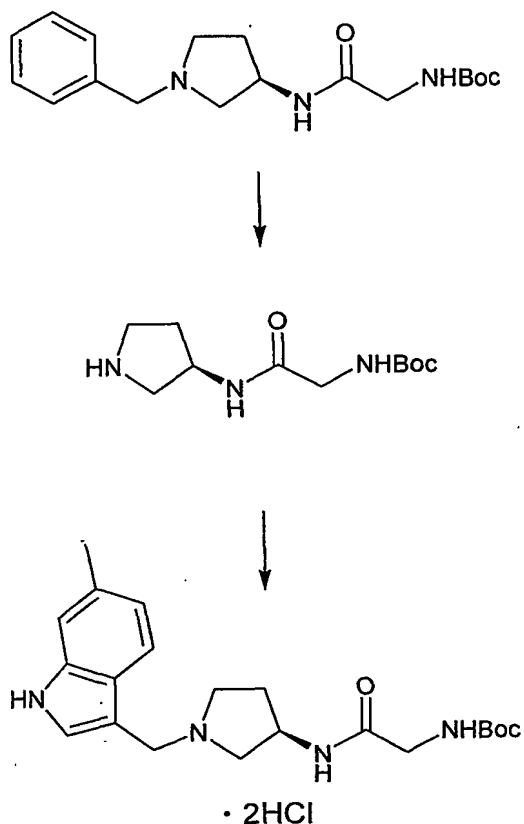
- (*R*)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-[1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド 30.22 g をメタノール 150 mL に溶解し、4M 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 26.8 mL を加え、50°C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン 300 mL を加えて溶解し、トリ
- 5 エチルアミン 27.4 mL、5-トリフルオロメトキシアントラニル酸 15.80 g、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール 10.94 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 13.70 g を加えて 50°C で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、水 100 mL、酢酸エチル 200 mL を加えて分液し、水層より酢酸エチル 200 mL で抽出した。有機層を合わせ、1M 水酸化ナトリウム水溶液 200 mL、
- 10 ついで飽和食塩水 200 mL で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧濃縮することによって得られた粗生成物を精製して表題化合物 17.06 g を得た。

- ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.45 - 1.65 (m, 1H), 1.95 - 2.20 (m, 1H), 2.28 - 2.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (d, *J*=
- 15 5.5Hz, 2H), 4.05 - 4.25 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.75 (d, *J*= 8.8Hz, 1H), 6.80 (d, *J*= 8.1Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.15 (d, *J*= 8.8Hz, 1H), 7.47 (d, *J*= 8.1Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, *J*= 7.3Hz, 1H), 8.51 (t, *J*= 5.5Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)

[実施例 20]

- 20 (*R*)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-[1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド-塩酸塩の合成

34



- (*R*)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン100gを酢酸エチル1350mLに溶解し、*N*-*Boc*-グリシン104.2g、1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール72.0g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩15.2g、トリエチルアミン84.6mLを加えて室温で5時間攪拌した。反応後に水500mLを加えて分液した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液500mLで2回、ついで15%食塩水500mLで洗浄した。反応生成物である(*R*)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アセトアミドを含む有機層はそのまま次の反応に供した。これに10%Pd/C 4.8gを加え、エタノール1.0Lを加えた。容器内を水素置換し70℃で2時間攪拌した。濾過によりPd/Cを除去し、エタノール200mLで洗浄した。溶液を減圧下で約1/3量まで濃縮し、(*R*)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-*N*-ピロリジン-3-イルアセトアミドを含む溶液を得た。これはそのまま次の反応に供した。

溶液に6-メチルグラミン106.7gおよびトルエン800mLを加え、還流温度で4時間反応させた。溶液を冷却後、メタノール200mLを加えて50℃に加温し、濃塩酸47mLとメタノール200mLの混合液を滴下した。さらに溶液を還流させ、2-プロパノール500mLを滴下した。溶液を0℃まで冷却し、析出した結晶を濾取した。収量113.

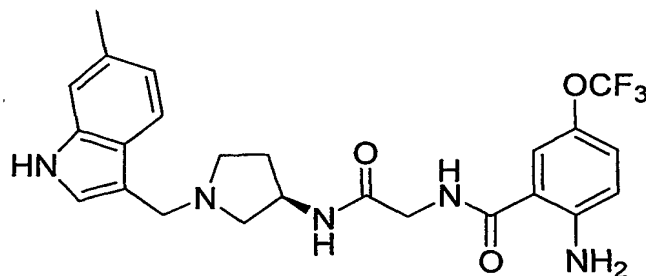
5 2g

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): δ 1.37 (s, 9H), 1.75 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.85 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.60 (m, 4H), 4.20 - 4.60 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 6.93 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 - 8.34 (m, 1H), 10.45 - 10.70 (m, 1H), 11.32 (s, 1H)

10

[実施例21]

(R)-2-{[2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルボニルアミノ}-N-[1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミドの合成



15

(R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド10.57gをメタノール25mLで溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液26.8mLを加え、50℃で2時間攪拌した。
20 反応液を冷却後、トリエチルアミン37.5mL、酢酸エチル75mLを加えて溶解し、5-トリフルオロメトキシアントラニル酸4.75g、1-ヒドロキシー-1,2,3-ベンゾトリアゾール3.38g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩4.79gを加えて室温で2時間反応させた。メタノール25mL、酢酸エチル75mLを加え、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。希塩酸を加えて3層に分離させ、上層

を廃棄した後、残り2層（中層、下層）にエタノール62.5 mLを添加した。これに水酸化ナトリウム水溶液を加えて、表記化合物6.58 gを得た。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 1.45 – 1.65 (m, 1H), 1.95 – 2.20 (m, 1H), 2.28 – 2.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.61 – 2.69 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.05 – 4.25 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)

産業上の利用分野

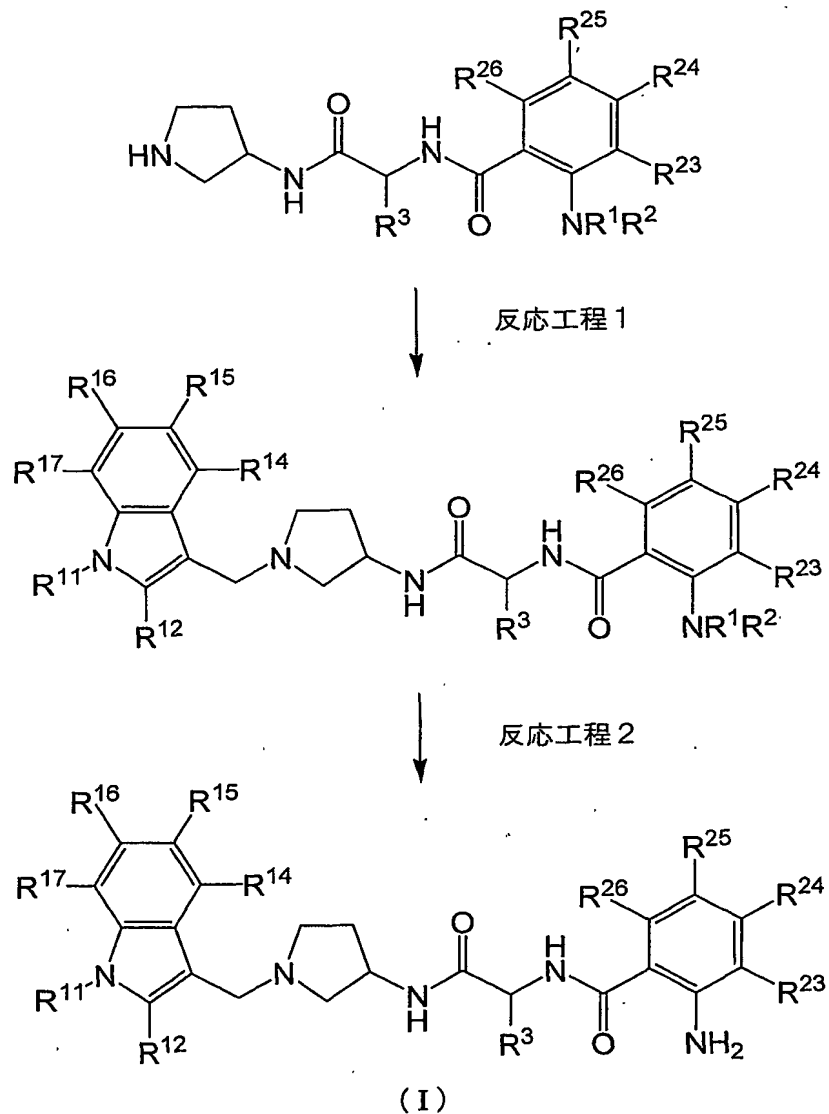
10 本発明によれば、ケモカイン受容体拮抗剤として有用な国際公開99/25686号パンフレットに記載のアミノピロリジン誘導体を容易かつ安価に製造することができる。この製造法は、工業的製造法として設備面や操作面、環境問題からも満足しうるものである。

また、本発明のアントラニル酸アミド誘導体を製造中間体とすれば、かかるアミノピロリジン誘導体を容易に製造することができる。この化合物を経る製造法は、工業的製法として
15 設備面や操作面、環境問題からも満足しうるものである。また、本発明によれば、かかるアントラニル酸アミド誘導体自体も容易に製造することができる。

すなわち、本発明のアントラニル酸アミド誘導体は医薬品の製造中間体として用いられ、本発明の製造方法によって得られるアミノピロリジン誘導体は、医薬品として用いられる。

請求の範囲

1. 下記反応式 (I) で示される反応工程 1 および反応工程 2 を含んでなるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法。ただし、 R^1 および R^2 がいずれも水素原子である場合には反応工程 2 は不要である。



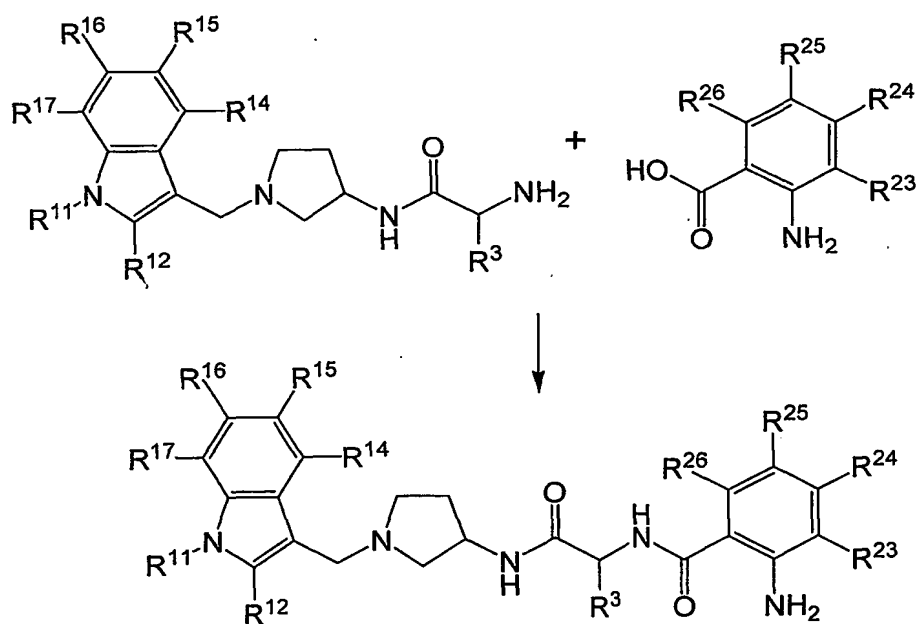
式 (I) 中、

- 10 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子またはアミノ基の保護基を表し（この場合、 R^1 と R^2 が一緒になって環構造を形成していてもよい）、
 R^3 は水素原子または $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

- R^{11} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、または C_2-C_7 アルカノイル基を表し、
 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、または C_2-C_7 アルコキシカルボニル基を表し、
- 5 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。
2. R^1 および R^2 としてのアミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフタロイル基である請求項1に記載の製造法。ここで、かかるアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。
- 10 15
3. R^1 および R^2 の一方が水素原子であり、他方が *t*-ブトキシカルボニル基である請求項1に記載の製造法。
4. 反応工程1が、ホルムアルデヒド等価体を共存させて3位が無置換のインドール誘導体を反応させるものである請求項1から3のいずれかに記載の製造法。
- 20
5. ホルムアルデヒド等価体が、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、およびトリオキサンからなる群から選ばれる一つまたは複数のものである請求項4に記載の製造法。
- 25
6. 反応工程1が、3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させるものである請求項1から3のいずれかに記載の製造法。
7. 反応工程2が酸による加水分解によりアミノ基の保護基を除去するものである請求項1から6のいずれかに記載の製造法。

8. 反応工程2が有機溶媒中で塩化水素を作用させるものである請求項1から6のいずれかに記載の製造法。

9. 下記反応式(II)で示される縮合工程を含んでなる、アミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法。ここで、該縮合工程は、非プロトン性溶媒中で縮合剤を用いてアントラニル酸誘導体を作用させるものである。



(II)

10 式(II)中、

R^3 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表し、

R^{11} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、または C_2-C_7 アルカノイル基を表し、

R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1

15 $-C_6$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、または C_2-C_7 アルコキシカルボニル基を表し、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。

- 5 10. 縮合剤が1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、
ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ
ル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シ
クロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、*N*, *N'*-
カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、お
10 よびクロロギ酸イソブチルからなる群から選ばれる一つまたは複数のものである請求項9に
記載の製造法。

11. 縮合剤が1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
である請求項9に記載の製造法。

15

12. 該縮合工程において、さらにヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロ
キシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、*N*-ヒドロキシ-
5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-シア
20 ノ酢酸エチルエステルからなる群から選ばれる一つまたは複数の添加剤を用いる請求項9か
ら11のいずれかに記載の製造法。

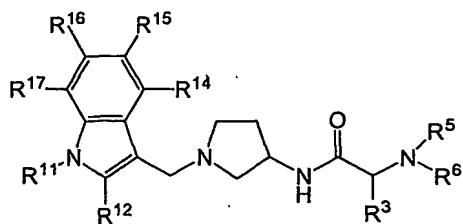
13. 該縮合工程において、さらに1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを
添加剤として用いる請求項9から11のいずれかに記載の製造法。

25

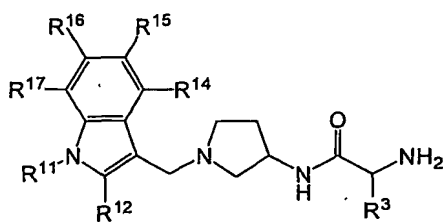
14. 該縮合工程において、さらにトリエチルアミンを用いる請求項9から13のいずれ
かに記載の製造法。

15. 下記反応工程4で示される脱保護工程をさらに含んでなる、請求項9から14のい
30 ずれかに記載の製造法。

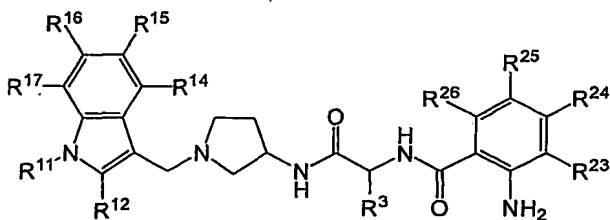
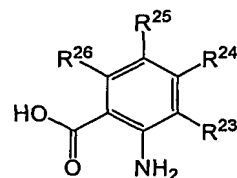
41



反応工程 4



反応工程 5



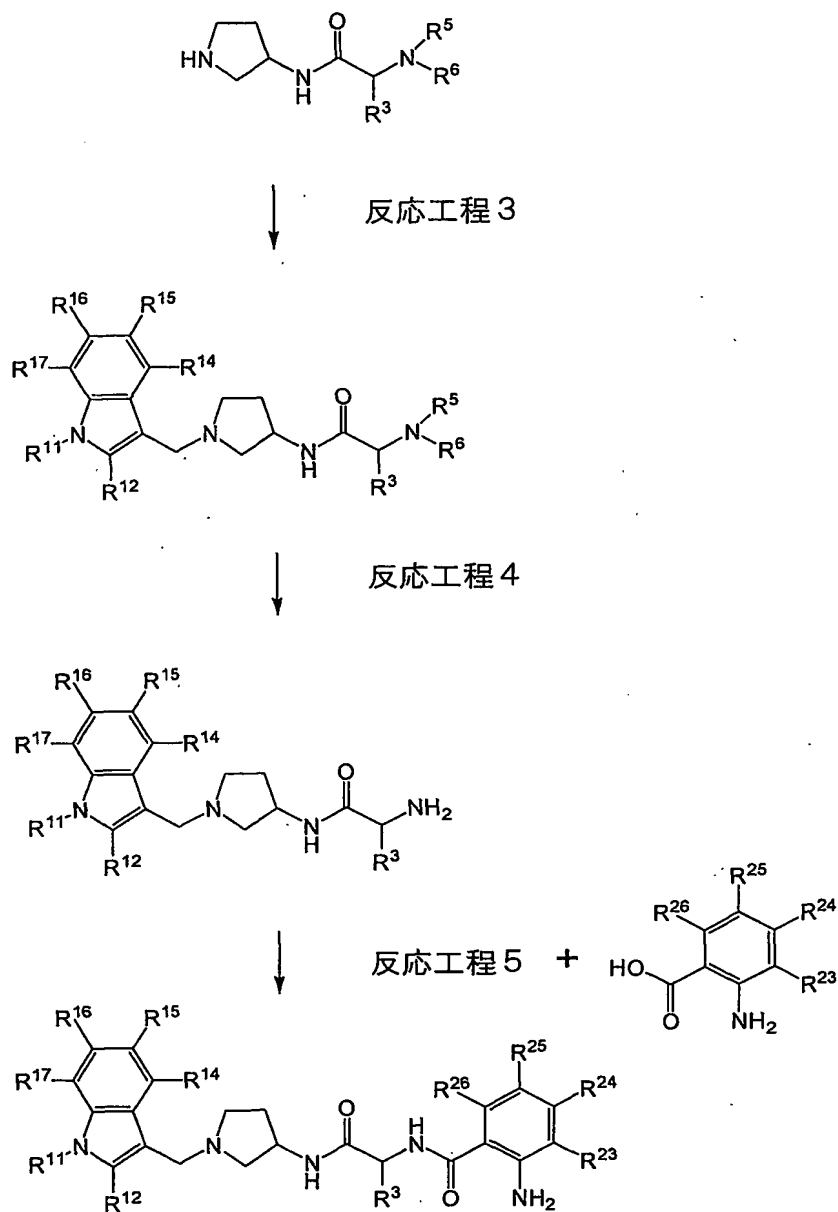
- 5 式中、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} およびは前記反応式 (II) における定義と同じである。 R^5 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、 R^5 と R^6 が一緒になって環構造を形成していてもよい）。ただし、 R^5 および R^6 が同時に水素原子であることはない。

16. 該反応工程 4 が、有機溶媒中で塩化水素を作用させるものである請求項 15 に記載の製造法。

10

17. 下記反応工程 3 で示されるインドール誘導体の導入工程をさらに含んでなる、請求項 15 または 16 に記載の製造法。

42



式中、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} は前記定義と同じである。

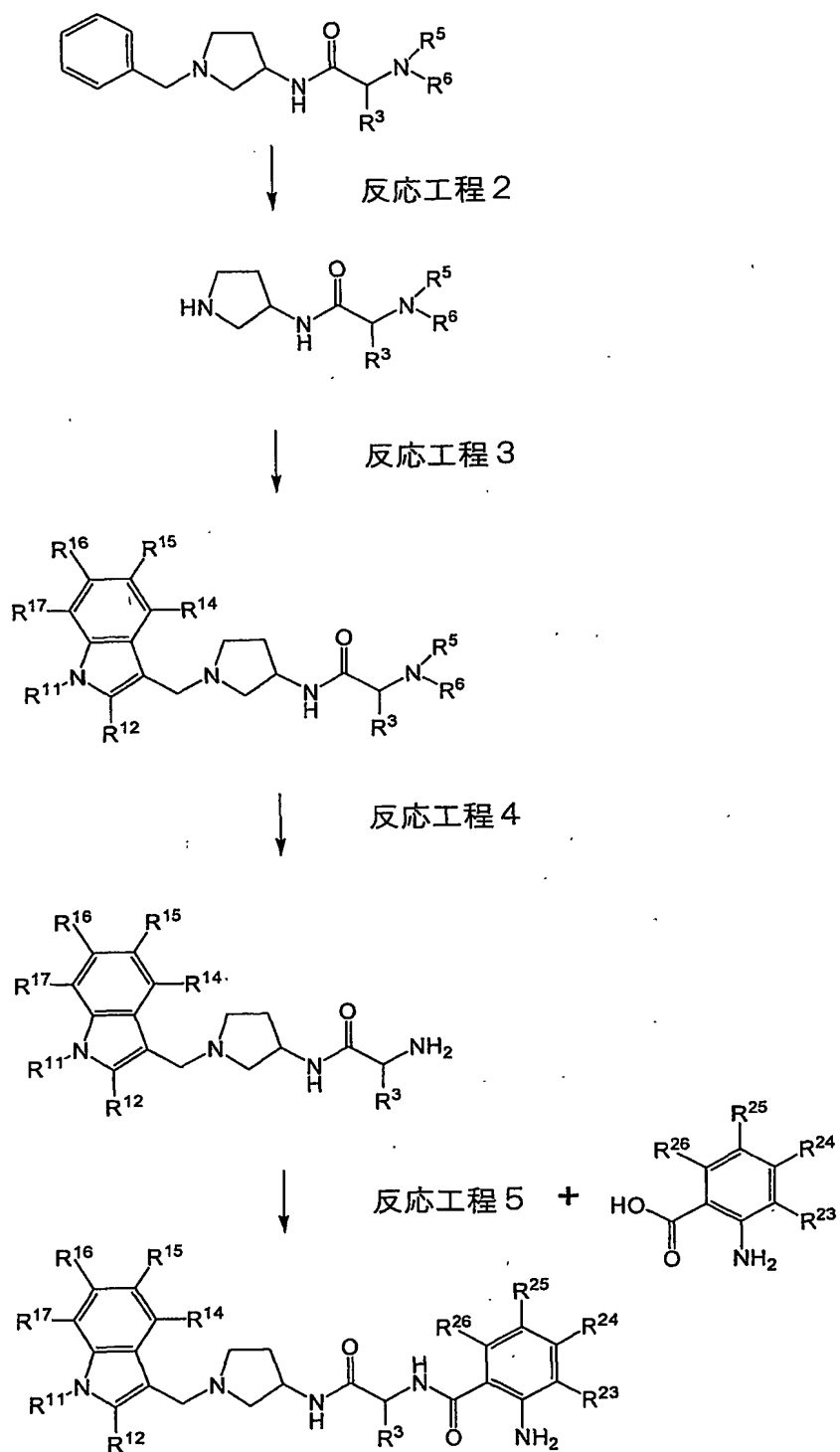
5

18. 該反応工程3が、ホルムアルデヒド等価体の共存下に3位が無置換のインドール誘導体を反応させるものである請求項17に記載の製造法。

19. ホルムアルデヒド等価体がホルマリンである請求項18に記載の製造法。

20. 該反応工程3が、3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させるものである請求項17に記載の製造法。
- 5 21. 下記反応工程2で示されるベンジル基の除去工程をさらに含んでなる、請求項17から20のいずれかに記載の製造法。

44



式中、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} は前記定義と同じである。

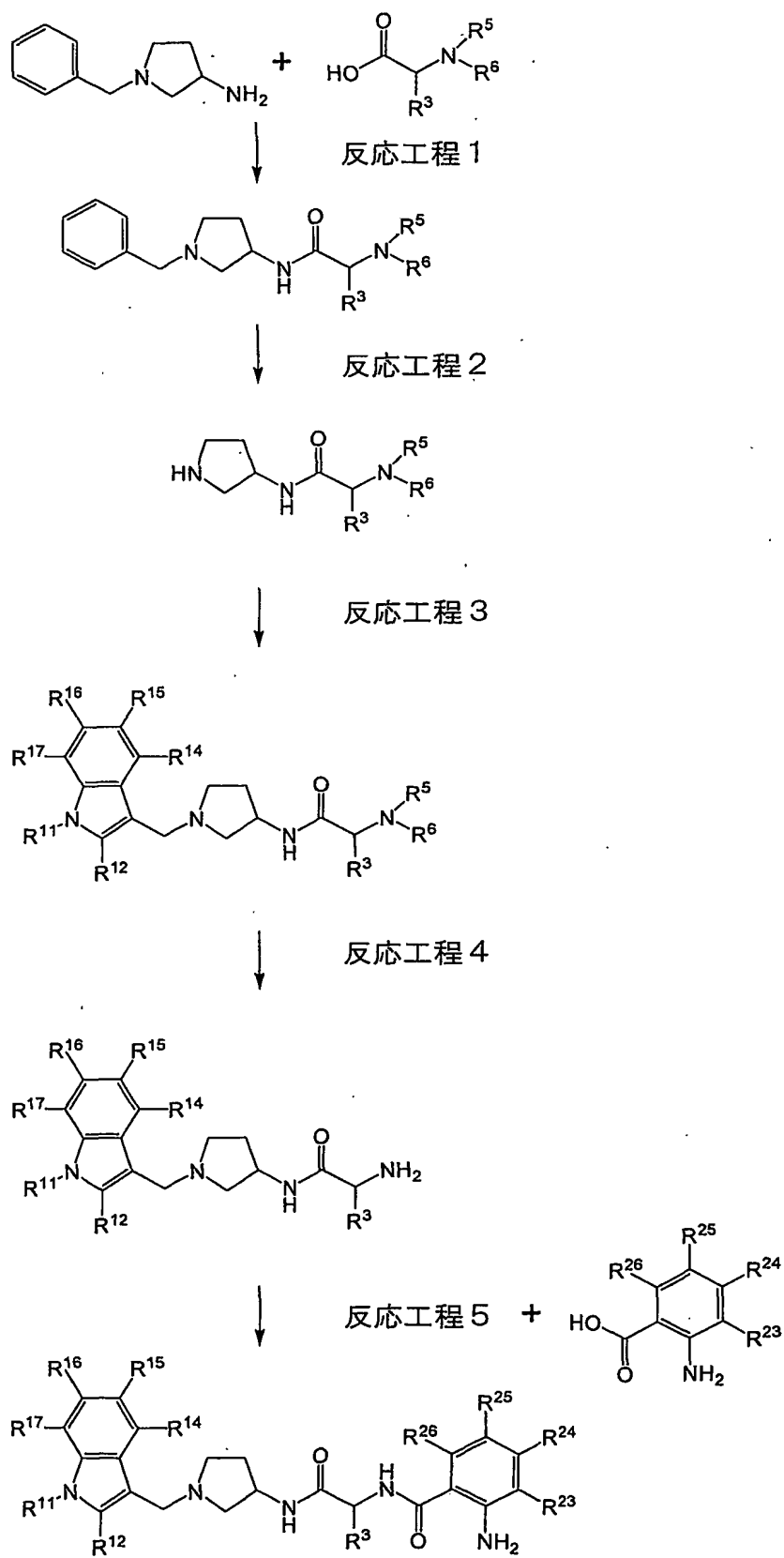
22. 該反応工程2が、パラジウム触媒存在下で水素源を用いるものである請求項21に記載の製造法。

23. 水素源が水素ガスである請求項22に記載の製造法。

5

24. 下記反応工程1で示されるアミノ酸誘導体との縮合工程をさらに含んでなる、請求項21から23のいずれかに記載の製造法。

46



式中、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} は前記定義と同じである。

25. 該反応工程1において、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、5 ピパリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、およびクロロギ酸イソブチルからなる群から選ばれる一つまたは複数のものを縮合剤として用いる請求項24に記載の製造法。

26. 該反応工程1において、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを縮合剤として用いる請求項24に記載の製造法。

15 27. 該反応工程1において、さらに

-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、 N -ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-ジアノ酢酸エチルエステルからなる群から選ばれる一つまたは複数のものを添加剤として用いる

20 請求項24から26のいずれかに記載の製造法。

28. 該反応工程1において、さらに1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを添加剤として用いる請求項24から26のいずれかに記載の製造法。

25 29. 該反応工程1において、さらにトリエチルアミンを用いる請求項24から28のいずれかに記載の製造法。

30. R^5 および R^6 としてのアミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、30 ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、または

フタロイル基である請求項 15 から 29 のいずれかに記載の製造法。ここで、かかるアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

5

31. R^5 および R^6 の一方が水素原子であり、他方が *t*-ブトキシカルボニル基である請求項 15 から 29 のいずれかに記載の製造法。

32. R^3 が水素原子である請求項 1 から 31 のいずれかに記載の製造法。

10

33. R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{17} がいずれも水素原子である請求項 1 から 32 のいずれかに記載の製造法。

34. R^{16} がメチル基である請求項 1 から 33 のいずれかに記載の製造法。

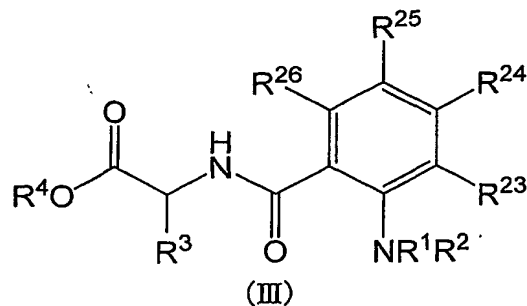
15

35. R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} がいずれも水素原子である請求項 1 から 34 のいずれかに記載の製造法。

36. R^{25} がトリフルオロメトキシ基である請求項 1 から 35 のいずれかに記載の製造法。

20

37. 下記式 (III) で表される化合物またはその塩。

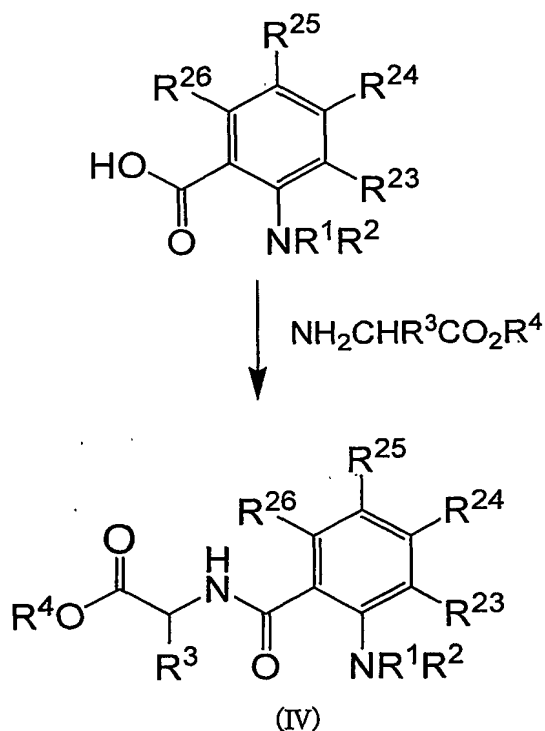


25 式 (III) 中、

- R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子またはアミノ基の保護基を表し（この場合、 R^1 と R^2 が一緒になって環構造を形成していてもよい）、
 R^3 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表し、
 R^4 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表し、
- 5 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。
38. R^1 および R^2 としてのアミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフタロイル基である請求項37に記載の化合物またはその塩。ここで、かかるアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても
- 10 よい。
39. R^1 および R^2 のうち一方が水素原子であり、他方が水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基である請求項37に記載の化合物またはその塩。
- 20 40. R^3 が水素原子である請求項37から39のいずれかに記載の化合物またはその塩。
41. R^4 が水素原子である請求項37から40のいずれかに記載の化合物またはその塩。
42. R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} がいずれも水素原子である請求項37から41のいずれかに記載の化合物またはその塩。
- 25 43. R^{25} がハロゲン原子で置換されている C_1-C_6 アルコキシ基である請求項37から42のいずれかに記載の化合物またはその塩。

44. R^{25} がトリフルオロメトキシ基である請求項37から42のいずれかに記載の化合物またはその塩。

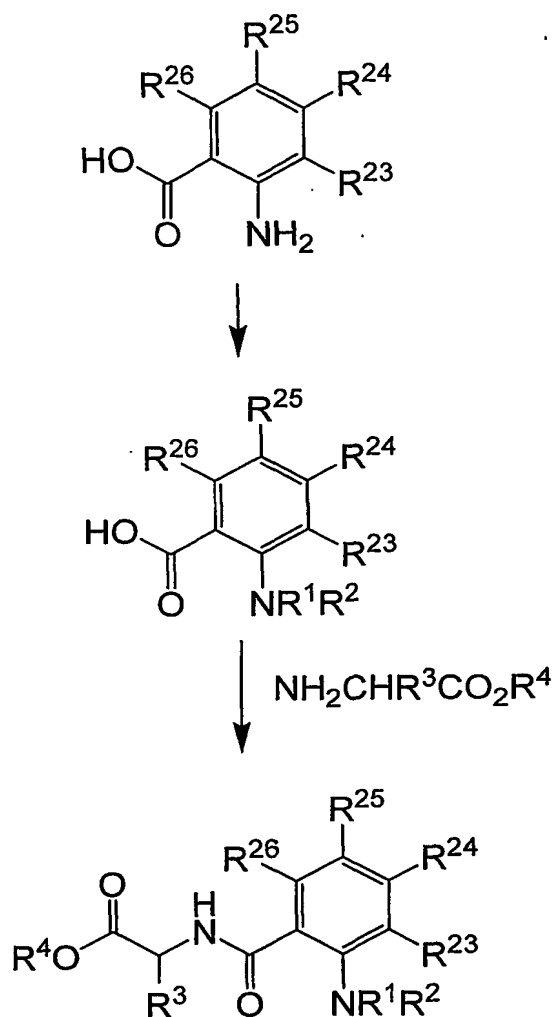
45. 下記反応式(IV)で表される反応工程を含んでなる、アントラニル酸アミド誘導体
5 またはその塩の製造法。



式(IV)中、

- 10 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子またはアミノ基の保護基を表し(この場合、 R^1 と R^2 が一緒になって環構造を形成していてもよい)、
 R^3 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表し、
 R^4 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表し、
 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で
 15 置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。

46. 下記反応式第一段の反応工程をさらに含んでなる、請求項45に記載の製造法。



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、および R^{26} は前記定義に同じ。

5

47. R^1 および R^2 としてのアミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフタロイル基である請求項45または46に記載の製造法。ここで、かかるアミノ基の保護
- 10 基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 C_1 – C_6 アルキル基、 C_1 – C_6 アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

48. R^1 および R^2 のうち一方が水素原子であり、他方が水素原子、 t -ブトキシカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基である請求項45または46に記載の製造法。

5 49. R^3 が水素原子である請求項45から48のいずれかに記載の製造法。

50. R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} がいずれも水素原子である請求項45から49のいずれかに記載の製造法。

10 51. R^{25} がハロゲン原子で置換されている C_1-C_6 アルコキシ基である請求項45から50のいずれかに記載の製造法。

52. R^{25} がトリフルオロメトキシ基である請求項45から50のいずれかに記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/10, C07C237/44, 271/28, 269/06, 269/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/10, C07C237/44, 271/28, 269/06, 269/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-523661 A (Dupont Pharmaceuticals Research Laboratories), 27 November, 2001 (27.11.01), & WO 99/25686 A1 & EP 1030840 A1 & US 6362177 B1	1-52
A	JP 2003-504400 A (Warner-Lambert Co.), 04 February, 2003 (04.02.03), & WO 01/5392 A2 & EP 1202726 A1	1-52
A	JP 2002-532570 A (Warner-Lambert Co.), 02 October, 2002 (02.10.02), & WO 00/37141 A2 & EP 1140291 A1	1-52

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January, 2005 (11.01.05)

Date of mailing of the international search report

01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015186

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/60859 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA CO.), 08 August, 2002 (08.08.02), & EP 1343751 A1 & US 2003-4151 A1	1-52
A	WO 02/50019 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA CO.), 27 June, 2002 (27.06.02), & EP 1351924 A1 & US 2003-60459 A1	1-52

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/10, C07C237/44, 271/28, 269/06, 269/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/10, C07C237/44, 271/28, 269/06, 269/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-523661 A (デュポン ファーマシューテ ィカルス リサーチ ラボラトリーズ) 2001. 11. 27 & WO 99/25686 A1 & EP 1030840 A1 & US 6362177 B1	1-52
A	JP 2003-504400 A (ワーナー ランバート カン パニー) 2003. 02. 04 & WO 01/5392 A2 & EP 1202726 A1	1-52

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 2005

国際調査報告の発送日

01. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-532570 A (ワーナー ランバート カン パニー) 2002. 10. 02 & WO 00/37141 A2 & EP 1140291 A1	1-52
A	WO 02/60859 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY) 2002. 08. 08 & EP 1343751 A1 & US 2003-4151 A1	1-52
A	WO 02/50019 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY) 2002. 06. 27 & EP 1351924 A1 & US 2003-60459 A1	1-52